

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO

**“IDENTIFICACIÓN DE RIESGO PARA DESARROLLAR PREECLAMPSIA CON EL USO DE
LOS BIOMARCADORES PROTEÍNA C REACTIVA Y FIBRINÓGENO”**

ZOILA MARIANA CASTILLO HERRERA

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en
Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en
Ginecología y Obstetricia
Septiembre 2015



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Zoila Mariana Castillo Herrera

Carné Universitario No.: 100020060

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis "IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS PARA DESARROLLAR PREECLAMPSIA CON EL USO DE LOS BIOMARCADORES PROTEÍNAS C REACTIVA Y FIBRINÓGENO "


Que fue asesorado: Dr. Gonzálo de Jesús Samayoa Herrera

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para septiembre 2015.

Guatemala, 18 de agosto de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 05 de Agosto del 2015

Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay
Docente Responsable
Postgrado de Ginecología y Obstetricia
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Aguirre:

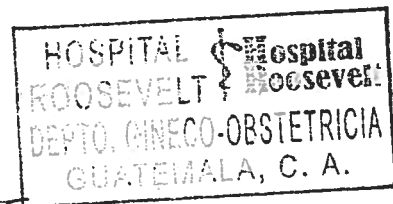
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

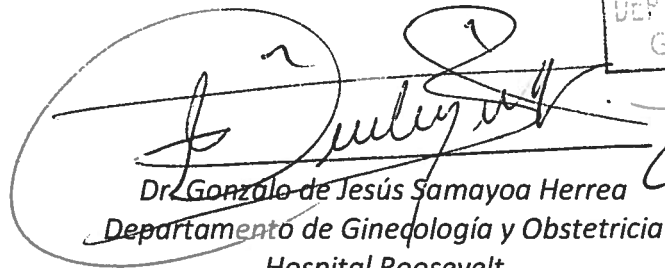
**“IDENTIFICACIÓN DE RIESGO PARA DESARROLLAR PREECLAMPSIA CON EL USO DE
LOS BIOMARCADORES PROTEÍNA C REACTIVA Y FIBRINÓGENO”**

Realizado por la estudiante **ZOILA MARIANA CASTILLO HERRERA**, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, la cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,




Dr. Gonzalo de Jesús Samayoa Herrea
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt

ASESOR

Col. 6005.

Guatemala, 05 de agosto de 2015

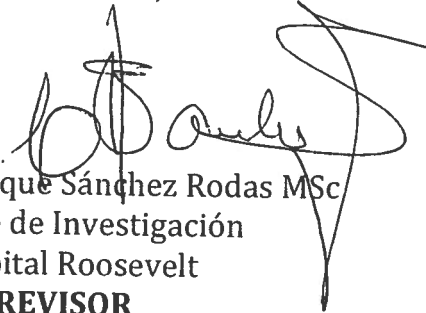
Dra. Vivian Karina Linares MSc
Coordinadora Específica de Programas de Postgrados
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Dra. Linares:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado: **"IDENTIFICACIÓN DE RIESGO PARA DESARROLLAR PREECLAMPSIA CON EL USO DE LOS BIOMARCADORES PROTEÍCA C REACTIVA Y FIBRINÓGENO"** el cual corresponde al estudiante **ZOILA MARIANA CASTILLO HERRERA**, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt
REVISOR

AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a Dios quien me ha permitido llegar a este punto de mi vida, y a mi familia, mi apoyo incondicional.

Agradezco a los médicos docentes, a la Universidad de San Carlos de Guatemala, al Hospital Roosevelt y a las pacientes, ya que sin cada uno de estos actores la formación académica del estudiante no sería posible.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	OBJETIVOS	
	3.1 Objetivo general	10
	3.2 Objetivos específicos	10
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	
	4.1 Tipo y diseño de la investigación	11
	4.2 Unidad de análisis	11
	4.3 Población y muestra	11
	4.4 Flujograma de actividades	11
	4.5 Criterios de inclusión y exclusión	12
	4.6 Definición y operacionalización de variables	12
	4.7 Técnicas, procedimientos, instrumentos para recolección de datos	13
	4.8 Aspectos éticos de la investigación	14
	4.9 Procesamiento y análisis de datos	14
	4.10 Recursos	15
	4.11 Cronograma de actividades	15
V.	RESULTADOS	16
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	29
	6.1 Conclusiones	33
	6.2 Recomendaciones	34
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
VIII.	ANEXOS	38

ÍNDICE DE TABLAS

1. Grupos de edad de las pacientes estudiadas	16
2. Edad promedio de las pacientes estudiadas	17
3. Valores de Proteína C Reactiva a la semana 20 de gestación	18
4. Valores de Fibrinógeno a las semana 20 de gestación	19
5. Valores de Proteína C Reactiva a la semana 28 de gestación	19
6. Valores de Fibrinógeno a la semana 28 de gestación	20
7. Valores promedio de PCR y Fibrinógeno a las semanas 20 y 28 de gestación	20
8. Comparación de valores de PCR y Fibrinógeno a las semanas 20 y 28 de gestación según desarrollaron preeclampsia o no	20
9. Número de pacientes que presentaron elevación en los niveles de Proteína C Reactiva entre las semanas 20 y 28 de gestación según desarrollaron preeclampsia o no	22
10. Número de pacientes que presentaron elevación en los niveles de Fibrinógeno entre las semanas 20 y 28 de gestación según desarrollaron preeclampsia o no	22
11. Valores promedio de PCR y Fibrinógeno a las semanas 20 y 28 de gestación en un grupo de 25 mujeres que presentaron elevación de ambos biomarcadores	22
12. Riesgo relativo para elevación de Proteína C Reactiva	23
13. Riesgo Relativo para elevación de Fibrinógeno	24
14. Riesgo Relativo para elevación de ambos biomarcadores	24
15. Sensibilidad de la elevación de Proteína C Reactiva para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	24
16. Especificidad de la elevación de PCR para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	25
17. Valor Predictivo Positivo de la elevación de PCR para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	25

18. Valor Predictivo Negativo de la elevación de Proteína C Reactiva para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	25
19. Sensibilidad de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	26
20. Especificidad de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	26
21. Valor predictivo positivo de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	26
22. Valor predictivo negativo de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	27
23. Sensibilidad de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	27
24. Especificidad de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	27
25. Valor predictivo positivo de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	28
26. Valor predictivo negativo de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia	28

ÍNDICE DE GRÁFICAS

1. Grupos de edad de las pacientes estudiadas	17
2. Grupo étnico de las pacientes estudiadas	17
3. Proporción de pacientes que no desarrollaron y que si desarrollaron preeclampsia. Total 67 pacientes estudiadas	18
4. Mediciones de PCR a las semana 20 y 28 de gestación. Valores promedio	21
5. Mediciones de Fibrinógeno a las semana 20 y 28 de gestación. Valores promedio	21
6. Valor promedio de PCR a la semana 20 y 28 de gestación en pacientes que aumentaron ambos biomarcadores	23
7. Valor promedio de Fibrinógeno a la semana 20 y 28 de gestación en pacientes que aumentaron ambos biomarcadores	23

RESUMEN

La preeclampsia es una complicación obstétrica que afecta a más de 50,000 embarazos al año en nuestro país, es la tercera causa de muerte materna lo cual tiene un alto impacto socioeconómico. Tiene una fase preclínica larga, por lo que un examen predictivo permitiría intervenciones terapéuticas a las mujeres con el riesgo más alto.

Metodología: Estudio prospectivo, longitudinal, clínico observacional tipo cohorte. Se incluyeron 67 pacientes a quienes se les midió niveles séricos de Proteína C Reactiva (PCR) y Fibrinógeno a las semanas 20 y 28 de gestación y al momento de resolución del embarazo se registró si habían desarrollado preeclampsia o no. **Objetivo primario:** Determinar la utilidad de medición Proteína C Reactiva y Fibrinógeno en el segundo trimestre para la identificación del riesgo de desarrollar preeclampsia. **Objetivo secundario:** Determinar la sensibilidad y especificidad de la elevación de la PCR y Fibrinógeno como predictor de preeclampsia. **Resultados:** 11 pacientes desarrollaron preeclampsia. La sensibilidad y especificidad de PCR es de 72% y 39%, y la sensibilidad y especificidad del Fibrinógeno es de 54% y 42%. El riesgo relativo de desarrollar preeclampsia cuando hay aumento de PCR es de 1.58 y para el fibrinógeno es de 0.92. **Conclusión:** La medición y análisis de PCR y Fibrinógeno en el segundo trimestre, no contribuye a la predicción de preeclampsia, por lo cual no se recomienda su medición de rutina para este propósito a las mujeres embarazadas durante su control prenatal.

I. INTRODUCCIÓN

A nivel nacional ocurren aproximadamente medio millón de partos anuales, de los cuales se estima que alrededor de 12.5 % se complica con hipertensión inducida por el embarazo, entre ellos preeclampsia. La preeclampsia se asocia con riesgos considerables: para el feto incluye restricción del crecimiento intrauterino, muerte, o prematuridad con sus posteriores complicaciones y para la madre incluye convulsiones, fallo renal, edema pulmonar, accidente cerebral vascular y muerte. En Guatemala, alrededor del 12% de las muertes maternas se relaciona con hipertensión durante el embarazo, siendo esta la tercera causa de mortalidad materna*.

La preeclampsia es probablemente multifactorial, y las características de la madre y de la placenta podrían interactuar en su desarrollo. Se ha reconocido que la placentación anormal y la insuficiencia vascular placentaria son centrales en el desarrollo de la preeclampsia. Estudios recientes han encontrado que la disfunción epitelial es una de las anomalías centrales en la preeclampsia. Se han demostrado niveles aumentados de factores asociados con disfunción epitelial, como citocinas y endotelina. La preeclampsia tiene una fase preclínica larga y es una enfermedad apropiada para tamizar, ya que es frecuente, importante, e incrementa tanto la mortalidad y morbilidad materna y perinatal. Un examen predictivo permitiría potenciales intervenciones terapéuticas, un abordaje orientado concentrado en las mujeres con el riesgo más alto y la canalización de recursos valiosos en ellas.

En esta investigación se estudiaron Proteína C Reactiva y Fibrinógeno como tests predictivos de preeclampsia ya que son exámenes seguros, validos, confiables, reproducibles, aceptables por la población y de bajo costo.

Se condujo un estudio prospectivo longitudinal en 67 embarazadas atendidas en el servicio de Control Prenatal del Departamento de Obstetricia del Hospital Roosevelt durante el período de enero a diciembre del año 2011, de las cuales 11 desarrollaron preeclampsia, para determinar la sensibilidad y especificidad de la elevación tanto de Proteína C Reactiva como de Fibrinógeno, de la semana 20 a la semana 28 de gestación como predictores de preeclampsia. Se encontró que la sensibilidad y especificidad de Proteína C Reactiva es de 72% y 39%, mientras que la sensibilidad y especificidad del Fibrinógeno es de 54% y 42%. Además se realizaron los cálculos de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo siendo estos de 19% y 88% para la Proteína C Reactiva y 16% y 83% para Fibrinógeno respectivamente.

Se encontró que la medición y análisis por separado o en conjunto de Fibrinógeno y Proteína C Reactiva en el segundo trimestre, no contribuye a la predicción de preeclampsia, por lo cual no se recomienda su medición de rutina para este propósito a las mujeres embarazadas durante su control prenatal.

* Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Informe Final Línea Basal de Mortalidad Materna para el Año 2000. Guatemala: MSPAS; 2003

II. ANTECEDENTES

2.1 Preeclampsia

2.1.1 Consideraciones Generales

Este es un trastorno hipertensivo multisistémico del embarazo con compromiso de riego de órganos como consecuencia de vasoespasmo y activación endotelial. Complica alrededor de 3-5 % de los embarazos y es una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal.

Los valores de presión arterial se encuentran $\geq 140/90$ mmHg después de la semana 20 de gestación en mujeres que previamente no eran reconocidas como hipertensas. La proteinuria es un signo importante de preeclampsia y se define por proteína en orina de 24 horas que excede 300mg/24 horas o 30 mg/100 ml (1 + en pruebas con tira sumergible).

La preeclampsia severa se define como preeclampsia con hipertensión severa (presión diastólica ≥ 110 mmHg), proteinuria significativa ($\geq 3+$ en pruebas con tira sumergible) o complicaciones tales como edema pulmonar, convulsiones, oliguria (menos de 500 ml/día), trombocitopenia (plaquetas $< 100,000/\text{mL}$), elevación marcada de enzimas hepáticas o síntomas del sistema nervioso central (alteración del estado mental, cefalea, visión borrosa, ceguera). El dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho depende de necrosis hepatocelular, isquemia y edema hepático y se acompaña de concentraciones séricas altas de transaminasas. La trombocitopenia es característica de preeclampsia en empeoramiento y se origina por la activación de plaquetas y agregación de las mismas, así como por hemólisis microangiopática inducida por vasoespasmo grave. Otros signos y síntomas incluyen edema y cefalea; en casos severos, convulsiones, alteraciones hepáticas, renales y de la coagulación (1).

2.1.2 Complicaciones De La Preeclampsia

La trombocitopenia es la alteración hemostática más frecuente en la preeclampsia establecida, pero los recuentos de plaquetas pueden variar considerablemente. Los resultados de varios estudios demuestran que aproximadamente el 20% de las pacientes con trastornos hipertensivos inducidos por la gestación desarrollan trombocitopenia leve (definida como un recuento plaquetario de $150 \times 10^9/\text{l}$). Esto varía desde un 7% en la hipertensión leve inducida por la gestación a un 30-50% en la preeclampsia grave y en la eclampsia. La trombocitopenia es uno de los signos definitorios del síndrome HELLP y una complicación grave de la preeclampsia.

La afectación hepática en el síndrome HELLP no se debe a vasoconstricción excesiva de la circulación hepática. Es posible que la deposición excesiva de fibrina-fibrinógeno en los sinusoides hepáticos, como expresión de la lesión endotelial generalizada, participe en esto. La

deposición de fibrina-fibrinógeno en los sinusoides puede simplemente ser un signo de aumento de carga de fibrina intravascular que tiene que eliminarse por el sistema retículo-endotelial del hígado. En la preeclampsia grave, los depósitos grandes de material tipo fibrina pueden obstruir el flujo sanguíneo de los sinusoides y producir distensión capsular hepática, que puede originar dolor del cuadrante superior derecho o epigástrico. La hemólisis microangiopática es otra característica esencial para el diagnóstico del síndrome HELLP. Se caracteriza por la presencia de glóbulos espinosos, células triangulares, esquistocitos, equinocitos o policromasia en un frotis de sangre periférica.

La eclampsia se define como la incidencia de convulsiones en mujeres gestantes con signos y síntomas de preeclampsia y es otra complicación grave de la preeclampsia. Aunque la incidencia es menor del 1%, la eclampsia probablemente es responsable de 50.000 muertes maternas al año en el mundo. Los resultados fisiopatológicos de mujeres con eclampsia son similares a los de la preeclampsia. La contribución de la presión arterial elevada a la incidencia de eclampsia es controvertida, puesto que la mayoría de las mujeres con hipertensión proteinúrica grave no tiene convulsiones. Sin embargo, la incidencia de eclampsia es aproximadamente diez veces mayor en mujeres con preeclampsia grave que en mujeres con una forma leve de preeclampsia. Se han considerado como mecanismos patogénicos en las convulsiones eclámpicas el vasoespasmo cerebral y la isquemia cerebral, los microinfartos cerebrales y las hemorragias puntuales, el edema cerebral, y la encefalopatía hipertensiva y metabólica.

2.1.3 Patogénesis De La Preeclampsia

Los datos de diferentes estudios indican que la disfunción endotelial generalizada es la causa de las anomalías de la preeclampsia (2). La pérdida del control del tono vascular por el endotelio lleva a hipertensión, el aumento de la permeabilidad capilar produce proteinuria y la alteración de la expresión de los factores de la coagulación produce la coagulopatía. Además, la vasoconstricción y la isquemia secundarias a la lesión endotelial pueden llevar a disfunción hepática. La disfunción de los vasos arteriales en las preeclámpicas (incremento de la actividad presora y vasodilatación inducida por el flujo anormal) está presente desde antes de la aparición de la enfermedad.

El desarrollo normal de la placenta requiere que el sincitiotrofoblasto invada las arterias espirales maternas. Esta remodelación en vasos de gran capacitancia y baja resistencia comienza al final del primer trimestre y termina a las 18-20 semanas de embarazo, produciendo el reemplazo del endotelio y la túnica vascular media (3). Esta invasión produce cambios en la expresión de ciertas citocinas, sustancias de adhesión y de la matriz extracelular, metaloproteinasas, moléculas clase Ib de complejo mayor de histocompatibilidad y antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA-G). La "pseudovasculogénesis" una transformación de las características epiteliales (expresión de moléculas de adhesión de integrina $\alpha 6 / \beta 4$, $\alpha v / \beta 5$ y caderina-E) a características endoteliales (integrina $\alpha 1 / \beta 1$, $\alpha v / \beta 3$, moléculas de

adhesión celular endotelial y plaquetaria y caderina VE). Su participación involucra un considerable número de citocinas, factores de transcripción y crecimiento.

En las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia, la invasión endovascular citotrofoblástica es escasa, produciendo una circulación útero-placentaria defectuosa con posterior isquemia placentaria. Esto es evidente en la descripción macro y microscópica de las placentas de las preeclámplicas. Las muestras de las biopsias demuestran la presencia de vasos estrechos y contraídos como resultado de la insuficiente invasión trofoblástica de las arteriolas deciduales maternas. Las mujeres con predisposición a la insuficiencia vascular (antecedentes de diabetes mellitus, trombofilias, lupus eritematoso sistémico e hipertensión crónica) tienen un alto riesgo de preeclampsia. Se ha demostrado que las alteraciones del flujo sanguíneo uterino producen insuficiencia placentaria y preeclampsia en modelos animales. Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el trofoblasto de las placentas de las pacientes preeclámplicas no tienen modificaciones en la expresión de moléculas de adhesión y la pseudovasculogénesis. Se han propuesto muchas etiologías para la insuficiente invasión del trofoblasto, incluyendo factores ambientales, genéticos e inmunológicos, pero la causa principal de la escasa invasión trofoblástica aún es desconocida. Diferentes estudios de laboratorio sugieren que las variaciones en la tensión de oxígeno puede regular la invasión del citotrofoblasto. El perfil de expresión genética en las preeclámplicas parece imitar a los explantes vellosos expuestos a la hipoxia y placentas obtenidas de las pacientes con embarazos en grandes alturas. Aunque la hipoxia puede estar presente en las placentas de las preeclámplicas, aún persiste el debate si es un fenómeno primario o secundario (4). La placentación anormal, y la hipoxia que la acompaña, llevan a la elaboración de factores solubles que actúan en la vasculatura materna para inducir la disfunción endotelial y los síntomas clínicos de la preeclampsia.

La búsqueda de factores circulantes para establecer la disfunción endotelial generalizada ha sido objeto de múltiples investigaciones. Se han reportado variaciones de las concentraciones de factor de necrosis tumoral α (FNT- α), interleucina (IL)-6, IL-1 α , IL 1 β , ligando FAS, productos lipídicos oxidados y neurokinina B en la preeclampsia, aunque no existe suficiente evidencia de que estas moléculas sean la causa del síndrome clínico.

La preeclampsia comparte factores de riesgo y características comunes con aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria. Sin embargo, las características inflamatorias son claras en aterosclerosis, no así en la preeclampsia. Frecuentemente se asocia leucocitosis con enfermedad aterosclerótica, y se acepta como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. La leucocitosis contribuye al flujo de la sangre, altera las propiedades adhesivas en estrés y participa en la lesión endotelial. Además, el reclutamiento de leucocitos, monocitos y linfocitos a la pared arterial es característico de la aterogénesis. La exposición de las células endoteliales a algunos factores como LDL, las estimula a producir moléculas proinflamatorias, incluyendo moléculas de adhesión y factores de crecimiento. Se ha reportado que la proteína c reactiva podría inducir la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales. Hay evidencia de que la proteína c reactiva podría contribuir a la aterosclerosis (5).

Con respecto a la preeclampsia, la contribución de lagunas variables al proceso inflamatorio es controversial. Mujeres preeclámplicas podrían presentar un recuento de leucocitos significativamente elevado, principalmente neutrófilos, en comparación con mujeres sanas pero eso no es consistente. Varios reportes han mostrado que los neutrófilos se activan en preeclampsia, demostrado por niveles plasmáticos más altos de elastasa y defensinas, pero la activación no se ha calculado con exactitud. Tanto mujeres normales como mujeres con preeclampsia muestran elevación del recuento de glóbulos blancos, pero dentro de rangos normales, pero el número de neutrófilos frecuentemente es más alto de lo normal en mujeres preeclámplicas. Se observa una desviación a la izquierda en 21.6% de los casos de preeclampsia y 7.5% de embarazos normales (5). Niveles de elastasa son más altos en grupos patológicos. En el tercer trimestre de embarazos con preeclampsia, las concentraciones de elastasa y lactoferrina se correlacionan positivamente con niveles de ácido úrico (5).

2.1.4 Marcadores Para La Predicción De La Preeclampsia

La identificación de mujeres “en riesgo” es un propósito importante debido a la necesidad de realizar prevención primaria en las embarazadas. Ya que la preeclampsia tiene una fase preclínica larga, un examen predictivo permitiría evaluaciones eficientes de potenciales intervenciones terapéuticas, un abordaje orientado concentrado en las mujeres con el riesgo más alto y canalizar los recursos valiosos en ellas.

A pesar de décadas de investigación de esta condición, no se ha logrado predecir cuáles mujeres tienen un incremento en el riesgo para desarrollar preeclampsia. Un marcador que diferenciara a las mujeres con “alto riesgo” facilitaría la selección para una supervisión cercana. También facilitaría la selección para estudios con potenciales agentes terapéuticos y diagnósticos más precisos. Más aún, la predicción de la preeclampsia en mujeres con patologías subyacentes (como la diabetes y la hipertensión crónica) sería de gran valor clínico.

La práctica médica cotidiana ha utilizado los factores de riesgo materno para determinar qué mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Mujeres con ciertas enfermedades medicas preexistentes tienen mayor riesgo de preeclampsia en cualquier embarazo. Estos trastornos incluyen hipertensión crónica, enfermedad renal, diabetes mellitus, enfermedad de tejido conectivo y trombofilias. Otros factores como obesidad, edad mayor de 40 años, inseminación artificial, historia familiar de preeclampsia, o complicaciones en algún embarazo previo también aumentan el riesgo de desarrollar preeclampsia. Hay factores de riesgo para desarrollar preeclampsia relacionados con el propio embarazo, tales como embarazo múltiple, hipertensión del embarazo, infecciones urinarias y periodontales, restricción del crecimiento intrauterino, hidrops y ciertos marcadores biofísicos y bioquímicos (6).

El problema cuando se utilizan estos factores de riesgo para la predicción de preeclampsia es que millones de mujeres en todo el mundo los padecen y no necesariamente desarrollan preeclampsia. Además, la mayoría de ellos no son modificables.

La técnica de imágenes que hasta ahora más se ha estudiado para la predicción de la preeclampsia ha sido la ecografía Doppler útero-placentaria. La alteración de la circulación placentaria, uno de los principales hallazgos en la preeclampsia, puede ser determinada midiendo las ondas de flujo o detectando las cisuras diastólicas en los vasos uterinos arcuados. Sin embargo, los estudios de ecografía Doppler pueden ser inconsistentes: diferentes tipos de ecógrafos, de edades gestacionales al momento del estudio y definiciones de la velocidad de flujo anormal hacen difícil la comparación de los estudios (7, 8, 9). Conde-Agudelo y col. realizaron una revisión sistemática de 43 estudios con 40 000 pacientes, tanto de alto como de bajo riesgo, y encontraron que el valor predictivo positivo no era suficientemente alto para recomendar esta prueba (10).

La detección temprana de la hipertensión durante el embarazo permite el monitoreo clínico y la oportuna intervención terapéutica en la preeclampsia. La experiencia clínica sugiere que esto es beneficioso para la madre y el feto ya que la preeclampsia es una causa mayor de muerte materna y fetal, y la principal causa de parto pretérmino indicado en todo el mundo. La preeclampsia se asocia con riesgos considerables: para el feto incluye restricción del crecimiento intrauterino, muerte, o prematuridad con sus posteriores complicaciones y para la madre incluye convulsiones, fallo renal, edema pulmonar, accidente cerebral vascular y muerte.

Para realizar la pesquisa de ciertas enfermedades, la enfermedad debe tener una etiología y fisiopatología bien reconocida. La preeclampsia es una enfermedad apropiada para tamizar, ya que es común, importante, e incrementa tanto la mortalidad y morbilidad materna y perinatal.

Se han realizado múltiples investigaciones para identificar una prueba de pesquisa única para predecir el riesgo de desarrollar preeclampsia antes de la aparición de los síntomas clínicos y que pueda diferenciar la preeclampsia de otras alteraciones hipertensivas. Muchos estudios han considerado más de 200 posibles marcadores con poco éxito. Estos marcadores se han escogido en base a la anomalía patofisiológica que se ha reportado en asociación con la preeclampsia, por ejemplo la disfunción placentaria, la activación endotelial y plaquetaria y la inflamación sistémica (6,10). Las concentraciones maternas de estos biomarcadores se han reportado aumentadas o disminuidas tempranamente en la gestación, antes de iniciada la preeclampsia (3).

Se ha realizado esfuerzos para detectar las manifestaciones tempranas de la enfermedad, de los cambios fisiopatológicos tempranos y sus marcadores bioquímicos. Aunque numerosas pruebas han sido propuestas para la predicción o detección temprana de la preeclampsia, las diferentes pruebas clínicas, biofísicas o bioquímicas han sido inconsistentes o contradictorias y la mayoría son consideradas poco confiables o no aplicables para su uso rutinario en la práctica clínica (10). Un ejemplo es la proteína c reactiva altamente sensible, aunque es un indicador sensitivo de inflamación sistémica, no es específico, y es fácilmente alterado por condiciones coexistentes como trabajo de parto, trauma placentario, infección, oligohidramnios, ruptura de membranas y severidad de enfermedad. En la preeclampsia se ha relacionado disfunción endotelial que se desarrolla tempranamente, incluso desde el primer o segundo

trimestre. Por lo tanto, la proteína c reactiva altamente sensible, aun podría tener utilidad predictiva de preeclampsia si se determina tempranamente, antes del desarrollo franco de preeclampsia (11).

Se ha estudiado los niveles de PCR en mujeres en el tercer trimestre de embarazo con hipertensión gestacional, proteinuria gestacional y preeclampsia, en comparación con mujeres embarazadas sanas. Se ha encontrado elevación de proteína c reactiva tanto en preeclampsia, como en hipertensión gestacional y proteinuria, por lo que se califica de inespecífico, aunque la elevación de la PCR fue mucho mayor en la preeclampsia que en la otras dos entidades. Este mismo estudio encontró que el fibrinógeno se eleva marcadamente sólo en preeclampsia, y podría servir como biomarcador (12).

2.2 Biomarcadores

Una respuesta sistémica inflamatoria involucra tanto el sistema inmune como el sistema de coagulación y fibrinólisis. Los mediadores de una respuesta inflamatoria están alterados en mujeres con preeclampsia, incluyendo la proteína C reactiva (PCR). Además, hay estudios que evalúan el fibrinógeno en la preeclampsia, y su correlación con la severidad de la enfermedad (13). Otros índices que apoyan el mecanismo de infección-inflamación en la preeclampsia son la elevación de recuento de glóbulos blancos y el incremento en el número total de leucocitos (4) en comparación con otros grupos, así como la velocidad de sedimentación.

La proteína c reactiva es un marcador de inflamación que se ha utilizado para monitorizar el curso de infección y enfermedades inflamatorias y malignas. Es un índice objetivo y sensitivo de la actividad inflamatoria general y daño tisular del cuerpo, ya que actúa en la depuración al remover la membranas y antígenos nucleares. La proteína c reactiva se une a la cromatina liberada de células necróticas o apoptóticas, y a partículas pequeñas de ribonucleoproteínas. Se ha propuesto que la PCR mejora la opsonización y la fagocitosis de células apoptóticas (14). La proteína c reactiva es un reactante de fase aguda producida por el hígado en respuesta a citocinas proinflamatorias. Tiene una vida media corta, y los niveles de proteína C reactiva en suero depende de la tasa de síntesis hepática (15). Con dicha función de la proteína C reactiva, esta podría tener un papel importante en la proyección de la respuesta inflamatoria de la preeclampsia, relacionado con la disfunción endotelial (16).

Las elevaciones de la proteína c reactiva están asociadas con múltiples condiciones médicas y otros factores no médicos como los demográficos, socioeconómicos, de estilo de vida y dieta y genéticos. Entre las condiciones médicas, hay procesos que se asocian con niveles bajos de inflamación, como osteoartritis o periodontitis, condiciones cardiovasculares, como enfermedad vascular periférica o hipertensión, y condiciones no cardiovasculares como la obesidad, resistencia a la insulina y parto pretérmino y preeclampsia, entre otras (17). Por lo tanto, es difícil precisar entre niveles normales o anormales de PCR. Para propósitos prácticos, se ha definido que niveles < 3mg/L por lo general son "inocentes", mientras que niveles >10mg/L reflejan estados de inflamación clínicamente significativos. En el embarazo se debe considerar

la edad gestacional al momento de medición de la PCR, algunos estudios proponen < 9 mg/L como un límite inferior adecuado.

Además de infecciones agudas e inflamación, se ha establecido una relación entre elevación subclínicas de la PCR y obesidad, uso de estrógenos, fumar, raza y etnicidad (18). Se ha documentado que existe una elevación de la PCR durante el embarazo. Un estudio ha comparado la elevación de la PCR en el embarazo normal y en el embarazo complicado por preeclampsia y ha encontrado una elevación sustancial en esta última instancia, incluso desde la semana 16 de gestación, hasta el momento del parto (19), lo cual muestra una posibilidad de que sea posible predecir el desarrollo de preeclampsia con el uso de PCR ya que esta indica presencia de inflamación (20). Los niveles séricos de proteína c reactiva altamente sensible aumentan con la duración de la gestación en un embarazo normal. Podrían ser útiles valores de referencia de proteína c reactiva altamente sensible durante el embarazo para tomar decisiones clínicas en la presencia de circunstancias inflamatoria como la intolerancia a la glucosa durante el embarazo, preeclampsia y parto pretérmino (20).

Estudios han demostrado elevación de la proteína c reactiva durante el embarazo, pero significativamente en mujeres preeclámpicas. Concentraciones aumentadas de proteína C reactiva y citocinas inflamatorias se han encontrado en la preeclampsia (4). Un estudio reporta un aumento de la proteína c reactiva a 35.1 en mujeres preeclámpicas comparado con 10.1 en controles (16). Tjoa et al ha encontrado que los niveles de PCR se han elevado desde el primer trimestre en mujeres que posteriormente desarrollaran preeclampsia (14). Otros estudios han demostrado que la elevación de la PCR tempranamente en el embarazo se relaciona fuertemente con el riesgo de desarrollar preeclampsia 2.5 veces más que mujeres normales (21) y además la elevación de la PCR se correlación positivamente con el grado de elevación de la presión arterial (16) y la obesidad (14). Se ha encontrado que el riesgo de presentar PCR > 5 mg/L es 59.5 veces más alto en mujeres con preeclampsia que en mujeres sanas. Un estudio realizado en Ecuador encontró una elevación significativa de la PCR en mujeres preeclámpicas (4.11) en comparación con embarazadas sanas (2.49) y mujeres no embarazadas (1.33) (4).

Un estudio demográfico realizado en mujeres embarazadas encontró que las mujeres de raza negra, con sobrepeso, solteras, pobres, sin seguro, o con antecedente de parto pretérmino se asoció con niveles séricos más altos de PCR (18), lo cual refleja que incluso en embarazos normales, sin preeclampsia, los niveles de proteína c reactiva son variables y podría haber dificultad en la diferenciación de elevación de la PCR en un embarazo normal y un embarazo complicado por preeclampsia.

Con respecto a la obesidad, se ha visto que esta condición eleva marcadamente la PCR, aún en ausencia de preeclampsia, por lo que la utilidad de este biomarcador es mejor en pacientes con índice de masa corporal menor de 25 (21). Se han encontrado niveles de proteína c reactiva altamente sensible en mujeres con preeclampsia leve en comparación con controles normotensas, pero esto no ha sido estadísticamente significativo. El grupo con preeclampsia

severa tuvo niveles de proteína C reactiva altamente sensible más altos, aun sin considerar el índice de masa corporal (22).

Un estudio realizado en México para determinar la asociación entre niveles de interleucina 6 y reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, C3 y C4 y fibrinógeno, con la severidad de la preeclampsia concluyó que el más predictivo de la severidad de la misma fue la proteína C reactiva (23). Incluso, se han medido niveles de proteína C reactiva y fibrinógeno en mujeres preeclámpicas 6 meses después del parto y estos han demostrado ser predictivos de preeclampsia recurrente en un futuro embarazo (24).

Se ha encontrado niveles significativamente más altos de velocidad de sedimentación y fibrinógeno en mujeres con preeclampsia leve y severa que mujeres sanas (\pm 480 mg/dL comparado con 370 mg/dL en controles) (13). Se han encontrado polimorfismos en los genes que codifican el fibrinógeno y factor VIII en pacientes con enfermedad de arterias coronarias. Se ha estudiado este desorden como factor de riesgo para preeclampsia (25), pero en un estudio de casos y controles no se encontró que los polimorfismos sean factores genéticos predisponentes para preeclampsia en esa población.

Un estudio ha encontrado niveles de proteína C reactiva y CA-125 significativamente más altos en mujeres con preeclampsia que en mujeres normales. CA-125 es una glicoproteína que es sensitiva, pero no específica como marcador tumoral, y podría producirse en el ovario, endometrio, peritoneo o células amnióticas. Se eleva en varias enfermedades, especialmente aquellas asociadas con derrame pleural o peritoneal, enfermedad hepática o cirrosis, en las que se pierden proteínas y existe hipoalbuminemia. En la preeclampsia existe hipoalbuminemia por la pérdida de proteínas, por lo que aumenta el CA125, y este podría ser útil como marcador en su seguimiento (15).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

- 3.1.1 Determinar la utilidad de medición de biomarcadores Proteína C Reactiva y Fibrinógeno en el segundo trimestre para la identificación del riesgo de desarrollar preeclampsia en embarazadas atendidas en el servicio de Control Prenatal de Departamento de Obstetricia del Hospital Roosevelt durante el período de enero a diciembre 2011.

3.2 Objetivos Específicos:

- 3.2.1 Determinar la sensibilidad y especificidad de la elevación de la Proteína C Reactiva de la semana 20 a la semana 28 de gestación como predictor de preeclampsia.
- 3.2.2 Determinar la sensibilidad y especificidad de la elevación de la Fibrinógeno de la semana 20 a la semana 28 de gestación como predictor de preeclampsia.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y Diseño de la investigación:

Estudio prospectivo, longitudinal, clínico observacional tipo cohorte

4.2 Unidad de Análisis:

Pacientes obstétricas que consultan a la consulta externa de control prenatal del Hospital Roosevelt en la semana 20 y 28 de gestación durante los meses de enero a diciembre del año 2011.

4.3 Población y Muestra:

4.3.1 Población: Pacientes obstétricas que asistan a la consulta externa de control prenatal del Hospital Roosevelt en la semana 20 y 28 de gestación y al momento de resolución del embarazo durante los meses de enero a diciembre del 2011.

4.3.2 Muestra:

$$n^* = \text{número de casos} = \frac{k^2 N p q}{e^2 (N - 1) + k^2 p q}$$

N (tamaño de la población o universo)	100
k (Nivel de confianza del 90%)	1.65
e (error muestral)	5
p (heterogeniedad)	0.5
q (1-p)	0.5

n= 73, resultando en una selección aleatoria de 73 pacientes obstétricas en edad fértil 10 a 50 años que asistan a la consulta externa de control prenatal del Hospital Roosevelt en la semana 20 y 28 de gestación de enero a diciembre del 2011.

4.4 Flujograma de actividades

<ul style="list-style-type: none">• Evaluación de la paciente embarazada por médico residente a la semana 20 de gestación. Medición de peso y talla y cálculo de índice de masa corporal.
<ul style="list-style-type: none">• Orden para realizar laboratorios Proteína C Reactiva y Fibrinógeno en el laboratorio del Hospital Roosevelt. Registro de Resultados en el expediente clínico.
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación de la paciente embarazada por médico residente a la semana 28 de gestación.
<ul style="list-style-type: none">• Orden para realizar laboratorios Proteína C Reactiva y Fibrinógeno en el laboratorio del Hospital Roosevelt. Registro de Resultados en el expediente clínico.
<ul style="list-style-type: none">• Evaluación de la paciente en el momento de la resolución del embarazo para determinar si desarrolló preeclampsia o no.

*Pértegas Díaz, S., Pita Fernández, S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. CAD ATEN PRIMARIA 2002; 9: 30-33.

http://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra_pronos/pronosti.asp

4.5 Criterios de inclusión y exclusión

4.5.1 Criterios de inclusión:

- Paciente que lleva el control prenatal completo en la consulta externa del Hospital Roosevelt, incluyendo a la semana 20 y 28 del embarazo y que acuda para evaluación en el momento del parto o en el momento de desarrollar preeclampsia al Hospital Roosevelt.

4.5.2 Criterios de Exclusión:

- Paciente con complicaciones médicas: hipertensión crónica, diabetes, insuficiencia renal, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias como LES o SAAF, que utilizan medicamentos antihipertensivos o antiinflamatorios.
- Paciente con complicaciones obstétricas: anomalías congénitas, embarazo múltiple.
- Pacientes con obesidad con Índice de Masa Corporal mayor de 30kg/m² o fumadoras.
- Pacientes con papelería o expediente incompleto

4.6 Definición y Operacionalización de Variables

VARIABLE	Definición		Tipo	Escala de Medición	Unidad de Medida
	Conceptual	Operacional			
Edad gestacional	Tiempo de duración del embarazo desde la fecha de última menstruación hasta la toma de muestra de suero en semanas y/o confirmado por ultrasonido obstétrico del primer trimestre	Semana: 20 28	Cuantitativa	Razón	Semanas
Edad materna (años)	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la participación en este estudio	Años: 10-14 15-19 20-24 25-29 30-34 35-39 40-44 45-49	Cuantitativa	Razón	Años
Grupo étnico	Grupo a que se pertenece según la etnia	No indígena Indígena	Cualitativa	Nominal	Tipo o grupo
Índice de Masa Corporal	Es un recurso para valorar el estado nutricional de los pacientes adultos	Cálculo realizado por el peso en kg / talla en m ²	Cualitativa	Nominal	Bajo peso <18.5 Normal 18.5 – 24.9 Sobrepeso 25 – 29.9 Obesidad >30

Preeclampsia	Patología durante el embarazo asociada a hipertensión y proteinuria, causada por mediadores de la inflamación que actúan sobre el endotelio vascular.	Presión arterial >140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación y proteinuria >2+ en tira reactiva de orina.	Cualitativa	Nominal	Si o No
Niveles de Proteína C Reactiva	Es una proteína plasmática circulante reactante de fase aguda de inflamación	Medición sérica realizada en el laboratorio. Valor normal hasta 1 mg/L.	Cuantitativa	Razón	mg/L
Niveles de fibrinógeno	Es una proteína plasmática que se eleva durante la lesión endotelial, reactante de fase aguda.	Medición sérica realizada en el laboratorio Valor normal hasta 400 mg/dl.	Cuantitativa	Razón	mg/dL

4.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos para la recolección de datos:

4.7.1 Técnicas

Observación sistemática y traslado de información del expediente médico a la boleta de recolección de datos.

4.7.2 Procedimientos

- Se clasificó a las pacientes que cumplan con requisitos de inclusión y exclusión a la consulta externa de control prenatal de la institución.
- Se realizó entrevista en primera consulta.
- Se tomó muestra de suero materno para medición de niveles de PCR y fibrinógeno en la consulta de la semana 20, además del resto de control prenatal normal.
- Se tomó muestra de suero materno para medición de niveles de PCR y fibrinógeno en la consulta de la semana 28, además del resto de control prenatal normal.
- Se dio seguimiento de las pacientes hasta la culminación del embarazo, se identificará a las pacientes que desarrollan preeclampsia o no al momento de resolución del embarazo.

4.7.3 Instrumentos

Se utilizó la boleta de recolección de datos debidamente identificada en las que se anotaron las mediciones realizadas a lo largo del embarazo. Cuenta con 4 secciones en las cuales se registran los siguientes datos de la siguiente manera: 1) Datos generales, que incluyen nombre, número de registro, edad, etnia e índice de masa corporal, 2) Semana 20, valor de PCR y de fibrinógeno, 3) Semana 28, valor de PCR y fibrinógeno, 4) Resultado del embarazo, presencia o no de preeclampsia, anotando en cada sección la fecha de toma de datos.

4.8 Aspectos éticos de la investigación

Este estudio se clasificó como Categoría II ya que comprende estudios o el registro de datos por medio de procedimientos diagnósticos de rutina (físicos o psicológicos), en las cuales no se manipula la conducta de las personas, utilización de medicamentos o especialidades medicinales autorizadas. Se dio seguimiento de las pacientes hasta la culminación del embarazo, se identificó a las pacientes que desarrollan preeclampsia o no y aquellas que presenten riesgo se monitorizaron más de cerca. Se realizó el consentimiento informado.

4.9 Procesamiento y análisis de datos

4.9.1 Procesamiento de los datos: Luego de obtenida la información necesaria mediante el instrumento de recolección de datos se tabuló de forma manual y posteriormente se realizó el procesamiento de datos apoyados en una base de datos creada en los programas Excel y Epi Info.

4.9.2 Análisis de datos:

- Se realizaron cálculos de medias para las variables edad materna para las pacientes que presentaron preeclampsia y aquellas que no la presentaron
- Se realizaron cuadros 2 x 2 para la variable PCR a las 20 semanas y a las 28 semanas.
- Se realizaron cuadros 2 x 2 para la variable Fibrinógeno a las 20 semanas y a las 28 semanas.
- Se realizaron cuadros 2 x 2 para ambas variables PCR y Fibrinógeno que sufrieron aumento entre las 20 y 28 semanas.
- Se calcularon probabilidad de riesgo relativo, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo según las siguientes fórmulas:

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	a	b	a + b
No expuestos (biomarcadores no elevados)	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d
$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$			
$\text{Sensibilidad} = a / (a+c)$			
$\text{Especificidad} = d / (b+d)$			
$\text{Valor predictivo positivo} = a / (a+b)$			
$\text{Valor predictivo negativo} = d / (c+d)$			

4.10 Recursos

4.10.1 Equipo:

- Computadora
- Impresora
- Software para procesamiento de datos
- Internet
- Otros materiales de oficina

4.10.2 Mobiliario:

- Área clínica destinada a la evaluación de pacientes
- Camillas
- Pesa
- Metro
- Laboratorios

4.10.3 Financiero:

- Combustible
- Teléfono
- Impresiones
- Fotocopias

4.11 Cronograma de actividades

Actividad	AÑO																	
	2010						2011						2012					
Aprobación de tema	x																	
Elaboración de Protocolo		x	x	X	x	X												
Revisión de protocolo						X	X											
Entrega protocolo							x	X										
Trabajo de campo									x	x	x	x	x	x				
Tabulación de resultados														x	x			
Elaboración informe final																X		
Revisión informe final																	X	
Aprobación de informe final																		X
Entrega de informe final																		x
Difusión de informe final																		x

V. RESULTADOS

Se inició el estudio con 84 pacientes embarazadas, descartando en ellas previamente patologías infecciosas asociadas y obesidad, lo cual elevaría la medición de los reactivos inflamatorios sin correlacionarse con preeclampsia. Se tomó medición de Proteína C Reactiva y de Fibrinógeno en suero materno a la semana 20 de gestación. En el momento de la medición de la segunda muestra a la semana 28 únicamente continuaron 79 pacientes, a quienes se les cuantificaron dichos biomarcadores. Durante los meses de marzo, julio y agosto del año 2011, el departamento de laboratorios del Hospital Roosevelt no contó con reactivo para procesar Proteína C Reactiva, por lo que se perdieron 8 pacientes. Adicionalmente, 2 pacientes tuvieron parto antes de la semana 28 y 4 pacientes presentaron algún proceso infeccioso por lo que se excluyeron posteriormente del estudio. Al momento de parto, o resolución del embarazo, únicamente se presentaron a este hospital 67 de las pacientes que continuaban en el estudio, en quienes se pudo determinar si habían desarrollado o no preeclampsia.

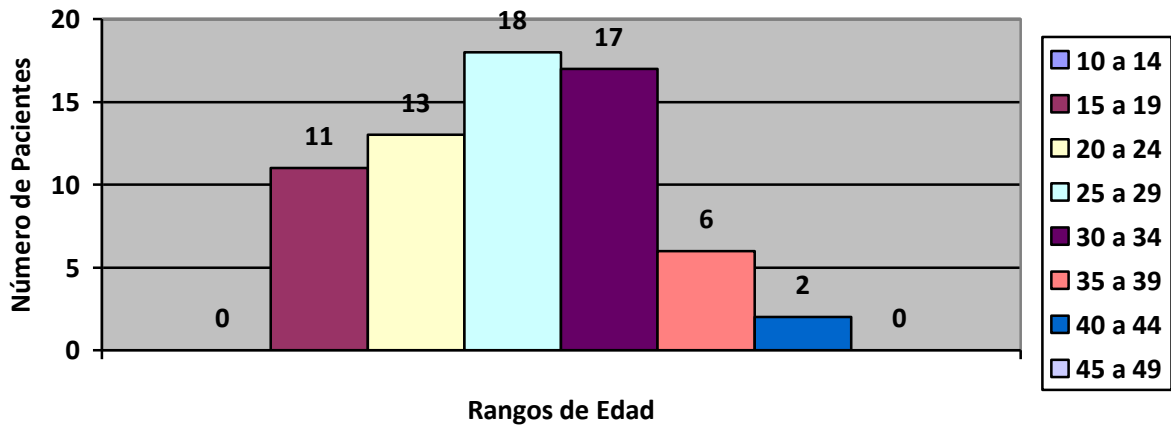
Dentro de las características generales de este grupo se observó que la edad promedio de las pacientes fue de 26.8 años, con un rango de 16 a 41 años. La edad fue muy similar entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia y las que no, y la proporción de mujeres indígenas y no indígenas fue similar en ambos grupos. Los datos anteriores mencionados no supusieron criterios diagnósticos para este estudio, pero se presentan como datos demográficos. Se excluyeron a las gestantes con obesidad de este estudio, por lo que únicamente se presentan pacientes peso normal, bajo peso o sobrepeso, tanto en las que desarrollaron preeclampsia como en las embarazadas sanas.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de esta investigación, en forma de tablas y gráficas para aquellos datos que se representen mejor de esta manera. Además se muestran los cuadros de 2 x 2 que se utilizaron para los cálculos de riesgo relativo, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo según establecido en el protocolo.

Tabla 1. Grupos de edad de las pacientes estudiadas

		Desarrollo de Preeclampsia		Total
		Si	No	
Rangos de edad	10 - 14	0	0	0
	15 - 19	2	9	11
	20 - 24	1	12	13
	25 - 29	3	15	18
	30 - 34	3	14	17
	35 - 39	2	4	6
	40 - 44	0	2	2
	45 - 49	0	0	0
Total		11	56	67
Fuente: Boleta de recolección de datos				

Gráfica 1. Grupos de edad de las pacientes estudiadas



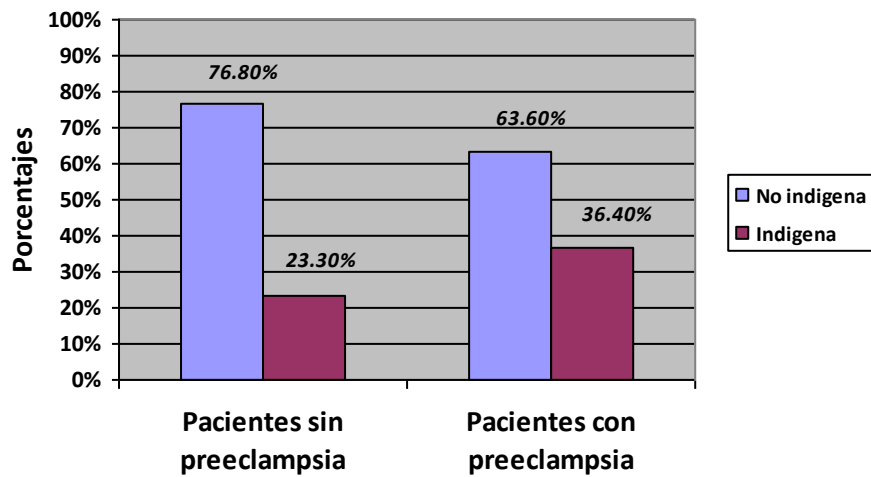
Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Edad promedio de las pacientes estudiadas

	Total de pacientes	Pacientes que no desarrollaron preeclampsia	Pacientes que desarrollaron preeclampsia
Edad promedio en años	26.9	26.6	28

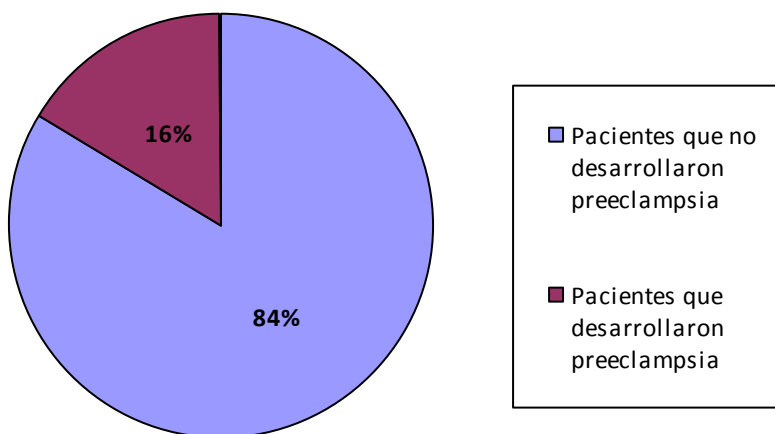
Fuente: Boletas de recolección de datos

Gráfica 2. Grupo étnico de las pacientes estudiadas



Fuente: Boletas de recolección de datos

Gráfica 3. Proporción de pacientes que no desarrollaron preeclampsia y que si desarrollaron preeclampsia. Total 67 pacientes estudiadas.



Fuente: Boletas de recolección de datos

Tabla 3. Valores de Proteína C Reactiva a la Semana 20 de gestación

Valor en (mg/L)	Desarrollo de Preeclampsia		Total
	Si	No	
0.50	5	5	10
0.75	1	0	1
1.00	2	21	23
1.25	0	5	5
1.50	1	5	6
1.75	0	7	7
2.00	0	5	5
2.25	0	1	1
2.50	1	3	4
3.25	1	1	2
3.50	0	1	1
4.75	0	1	1
5.00	0	1	1
Total	11	56	67

Fuente: Boletas de recolección de datos

Tabla 4. Valores de Fibrinógeno a la Semana 20 de gestación

(mg/dL)	Desarrollo de Preeclampsia		Total
	Si	No	
150	0	1	1
175	0	3	3
200	1	3	4
225	0	1	1
250	1	4	5
275	0	3	3
300	0	5	5
325	2	5	7
350	2	4	6
375	0	5	5
400	0	5	5
425	1	0	1
450	0	5	5
475	2	3	5
500	0	1	1
525	0	3	3
550	1	3	4
675	1	0	1
700	0	1	1
750	0	1	1
Total	11	56	67

Fuente: Boletas de recolección de datos

Tabla 5. Valores de Proteína C Reactiva a la Semana 28 de gestación

Valor en (mg/L)	Desarrollo de Preeclampsia		Total
	Si	No	
0.50	1	4	5
1.00	3	11	14
1.25	1	7	8
1.50	2	10	12
1.75	0	6	6
2.00	0	3	3
2.25	0	2	2
2.50	1	6	7
2.75	1	0	1
3.25	0	1	1
3.50	0	2	2
4.00	0	1	1
4.75	0	1	1
5.00	2	2	4
Total	11	56	67

Fuente: Boletas de recolección de datos

Tabla 6. Valores de Fibrinógeno a la Semana 28 de gestación

(mg/dL)	Desarrollo de Preeclampsia		Total
	Si	No	
200	0	3	3
225	0	2	2
250	2	2	4
300	1	7	8
325	0	7	7
350	1	5	6
375	1	3	4
400	1	9	10
450	0	3	3
475	0	2	2
500	1	2	3
525	0	3	3
550	1	4	5
575	1	0	1
700	0	2	2
725	0	1	1
750	0	1	1
775	1	0	1
800	1	0	1
Total	11	56	67

Fuente: Boletas de recolección de datos

Tabla 7. Valores promedio de PCR y Fibrinógeno a las semanas 20 y 28 de gestación

	Proteína C reactiva (mg/L)		Fibrinógeno (mg/dL)	
	Semana 20	Semana 28	Semana 20	Semana 28
Valor	1.46	1.86	372.76	410.07

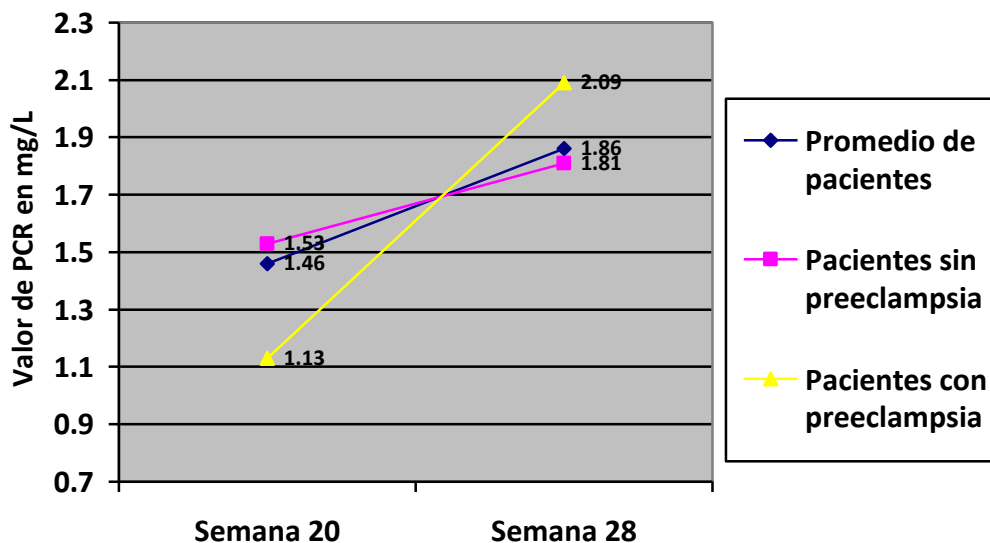
Fuente: boletas de recolección de datos

Tabla 8. Comparación de valores de PCR y Fibrinógeno a las semanas 20 y 28 de gestación en pacientes que no desarrollaron preeclampsia y pacientes que si desarrollaron preeclampsia

	Proteína c reactiva (mg/L)		Fibrinógeno (mg/dL)	
	Semana 20	Semana 28	Semana 20	Semana 28
Pacientes sin preeclampsia	1.53	1.81	367.41	399.10
Pacientes con preeclampsia	1.13	2.09	400	465.90

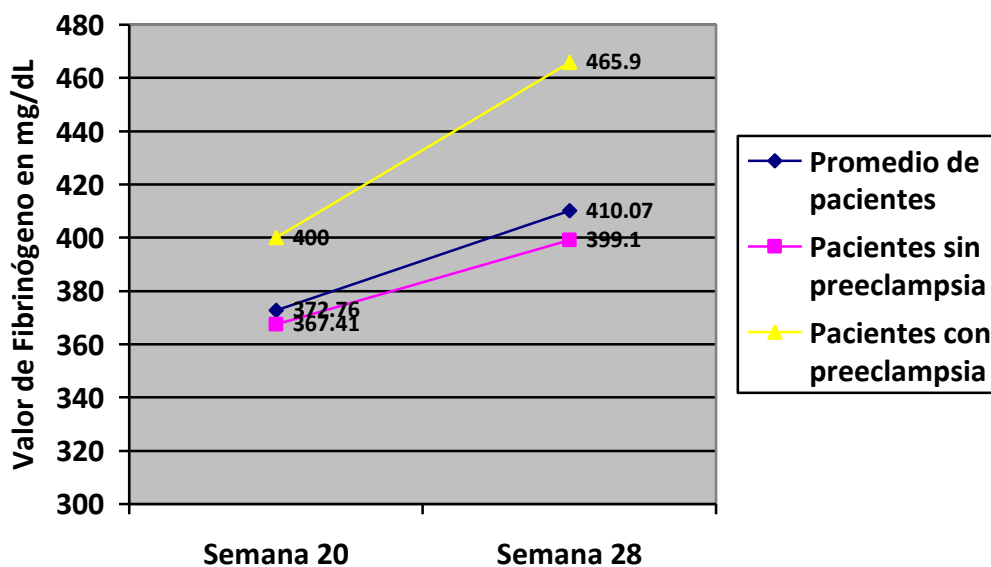
Fuente: Boletas de recolección de datos

Gráfica 4. Mediciones de PCR a la semana 20 y 28 de gestación. Valores promedio en mg/L.



Fuente: Tablas 7 y 8.

Gráfica 5. Mediciones de Fibrinógeno a la semana 20 y 28 de gestación. Valores promedio en mg/dL.



Fuente: Tablas 7 y 8.

Tabla 9. Número de pacientes que presentaron elevación en los niveles de Proteína C Reactiva entre las semanas 20 y 28 de gestación, según desarrollaron preeclampsia o no.

	No desarrollaron preeclampsia	%	Si desarrollaron preeclampsia	%
Elevación de PCR	34	60.7	8	72.8
No elevación de PCR	22	39.3	3	27.2
Total	56	100%	11	100%
Fuente: Boletas de recolección de datos				

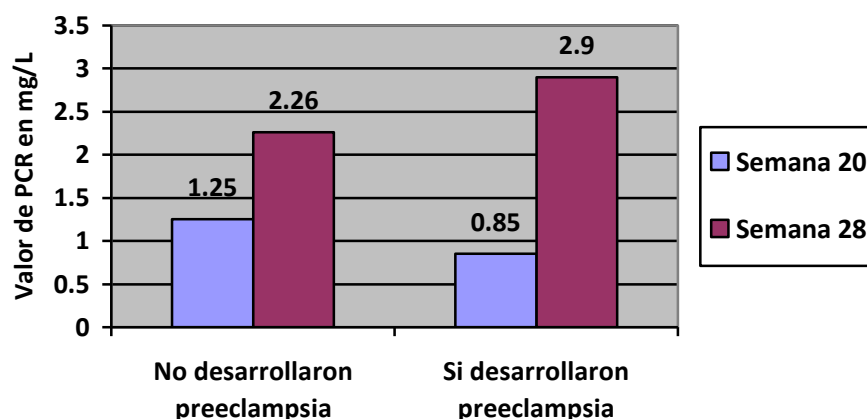
Tabla 10. Número de pacientes que presentaron elevación en los niveles de Fibrinógeno entre las semanas 20 y 28 de gestación, según desarrollaron preeclampsia o no.

	No desarrollaron preeclampsia	%	Si desarrollaron preeclampsia	%
Elevación de fibrinógeno	32	57.1	6	54.5
No elevación de fibrinógeno	24	42.9	5	45.5
Total	56	100%	11	100%
Fuente: Boletas de recolección de datos				

Tabla 11. Valores promedio de PCR y Fibrinógeno a las semanas 20 y 28 de gestación en un grupo de 25 mujeres que presentaron elevación de ambos biomarcadores.

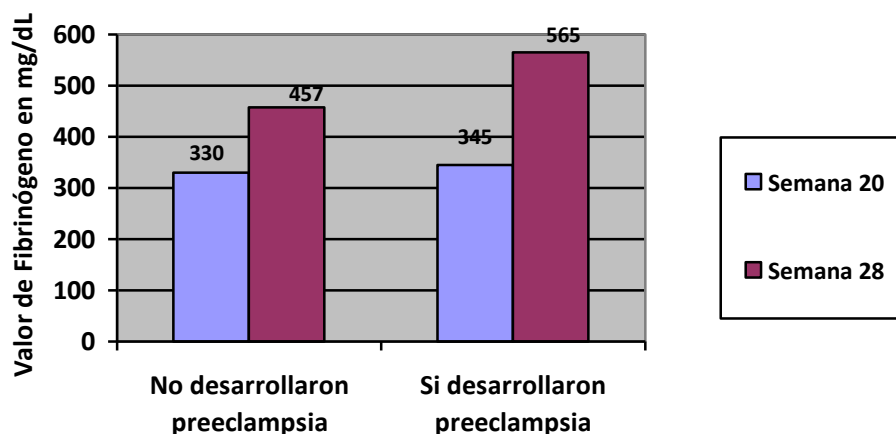
	PCR (mg/L)		Fibrinógeno (mg/dL)	
	Semana 20	Semana 28	Semana 20	Semana 28
No desarrollaron preeclampsia	1.25	2.26	330	457.5
Si desarrollaron preeclampsia	0.85	2.9	345	565
Fuente: Boletas de recolección de datos				

Gráfica 6. Valor promedio de PCR en mg/L a la semana 20 y 28 de gestación en pacientes que aumentaron ambos biomarcadores



Fuente: Tabla 11

Gráfica 7. Valor promedio de Fibrinógeno en mg/dL a la semana 20 y 28 de gestación en pacientes que aumentaron ambos biomarcadores



Fuente: Tabla 11

Tabla 12. Riesgo Relativo de la elevación de Proteína C Reactiva para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	8	34	42
No expuestos (biomarcadores no elevados)	3	22	25
Total	11	56	67

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)} = 1.58$$

Tabla 13. Riesgo Relativo de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	6	32	38
No expuestos (biomarcadores no elevados)	5	24	29
Total	11	56	67
$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)} = 0.92$			

Tabla 14. Riesgo Relativo de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	5	20	25
No expuestos (biomarcadores no elevados)	6	36	42
Total	11	56	67
$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)} = 1.42$			

Tabla 15. Sensibilidad de la elevación de Proteína C Reactiva para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	8	34	42
No expuestos (biomarcadores no elevados)	3	22	25
Total	11	56	67
$\text{Sensibilidad} = a / (a + c) = 0.72$			

Tabla 16. Especificidad de la elevación de Proteína C Reactiva para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	8	34	42
No expuestos (biomarcadores no elevados)	3	22	25
Total	11	56	67
Especificidad = $d / (b+d) = 0.39$			

Tabla 17. Valor Predictivo Positivo de la elevación de Proteína C Reactiva para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	8	34	42
No expuestos (biomarcadores no elevados)	3	22	25
Total	11	56	67
Valor predictivo positivo = $a / (a+b) = 0.19$			

Tabla 18. Valor Predictivo Negativo de la elevación de Proteína C Reactiva para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	8	34	42
No expuestos (biomarcadores no elevados)	3	22	25
Total	11	56	67
Valor predictivo negativo = $d / (c + d) = 0.88$			

Tabla 19. Sensibilidad de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	6	32	38
No expuestos (biomarcadores no elevados)	5	24	29
Total	11	56	67
Sensibilidad= $a / (a+c) = 0.54$			

Tabla 20. Especificidad de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	6	32	38
No expuestos (biomarcadores no elevados)	5	24	29
Total	11	56	67
Especificidad = $d / (b+d) = 0.42$			

Tabla 21. Valor predictivo positivo de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	6	32	38
No expuestos (biomarcadores no elevados)	5	24	29
Total	11	56	67
Valor predictivo positivo = $a / (a+b) = 0.16$			

Tabla 22. Valor predictivo negativo de la elevación de Fibrinógeno para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	6	32	38
No expuestos (biomarcadores no elevados)	5	24	29
Total	11	56	67
Valor predictivo negativo = $d / (c+d) = 0.83$			

Tabla 23. Sensibilidad de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	5	20	25
No expuestos (biomarcadores no elevados)	6	36	42
Total	11	56	67
Sensibilidad = $a / (a+c) = 0.45$			

Tabla 24. Especificidad de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	5	20	25
No expuestos (biomarcadores no elevados)	6	36	42
Total	11	56	67
Especificidad = $d / (b+d) = 0.64$			

Tabla 25. Valor Predictivo Positivo de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	5	20	25
No expuestos (biomarcadores no elevados)	6	36	42
Total	11	56	67
Valor predictivo positivo = $a / (a+b) = 0.20$			

Tabla 26. Valor Predictivo Negativo de la elevación de ambos biomarcadores para identificar el riesgo de desarrollar preeclampsia

	Enfermos (Preeclampsia)	Sanos (No preeclampsia)	Total
Expuestos (biomarcadores elevados)	5	20	25
No expuestos (biomarcadores no elevados)	6	36	42
Total	11	56	67
Valor predictivo negativo = $d / (c+d) = 0.86$			

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Al finalizar la investigación se encontró que 11 de las 67 pacientes estudiadas desarrollaron preeclampsia en el transcurso del embarazo, equivalente al 16% de la muestra. A la semana 20 se encontró que 34 pacientes presentaron Proteína C Reactiva (PCR) positiva mayor a 1 mg/L (50.7%). Para la semana 28 de gestación el 71% de las pacientes mostraba PCR mayor a 1 mg/L. A la semana 20, 34% de las pacientes tenían fibrinógeno mayor a 400 mg/dL. Para la semana 28, 32.8% de las pacientes tenía fibrinógeno mayor a lo normal. Por lo tanto se considera que la mayoría de las pacientes embarazadas muestran PCR y fibrinógeno positivas sin relacionarse con preeclampsia, por lo que es más importante determinar si los biomarcadores muestran elevación de una medición a otra que únicamente informar si los biomarcadores estaban alterados o no.

Se encontró que el valor promedio de PCR en el total de pacientes a la semana 20 y 28 de gestación fue de 1.46 mg/L y 1.86 mg/L respectivamente. El valor promedio de fibrinógeno en mg/dL fue de 372 a la semana 20 y 410 a la semana 28.

Se clasificaron a las pacientes en dos grupos para analizar las diferencias entre ellas, las pacientes que no desarrollaron preeclampsia y las pacientes que si desarrollaron preeclampsia. Se encontró que las pacientes que tuvieron preeclampsia tuvieron, en promedio, una elevación de PCR de 1.13 mg/L a 2.09 mg/L entre la semana 20 y 28 de gestación, una diferencia de 0.96, mientras que las pacientes que no presentaron preeclampsia tuvieron una elevación menor, de 1.53 mg/L a 1.81 mg/L, una diferencia de 0.28.

Las pacientes que tuvieron preeclampsia tuvieron, en promedio, una elevación de fibrinógeno de 400 mg/dL a 465 mg/dL entre la semana 20 y 28 de gestación, una diferencia de 65, mientras que las pacientes que no presentaron preeclampsia tuvieron una elevación menor, de 367 mg/dL a 399 mg/dL, una diferencia de 32.

En ambos casos, pacientes que desarrollan preeclampsia y que no desarrollan preeclampsia, hubo elevación de los biomarcadores, tanto PCR como fibrinógeno, por lo que habría que correlacionar si es importante la cantidad de aumento con el riesgo de desarrollar preeclampsia, lo cual está fuera del alcance de este estudio.

Sin embargo, de las pacientes que desarrollaron preeclampsia, no todas tuvieron elevación de la PCR, únicamente 72.8% de ellas, mientras que 27.2% no tuvo elevación de PCR o incluso tuvo descenso en los valores de PCR. También en pacientes que no desarrollaron preeclampsia, se encontró que más del 60% tuvo elevación de la PCR y 39.3% no mostró elevación de este biomarcador.

Además, de las pacientes que desarrollaron preeclampsia, 54.5% de ellas tuvo elevación de fibrinógeno y 45.5% no tuvo elevación de fibrinógeno. En las pacientes que no presentaron

preeclampsia los porcentajes fueron muy similares, 57.1% elevaron fibrinógeno y 42.9% no elevó los niveles de fibrinógeno.

Se dividieron a las pacientes en dos grupos, según si habían elevado la PCR o no de la semana 20 a la semana 28 de gestación, y según si habían elevado el fibrinógeno o no de una medición a otra. Se encontró que de las 67 pacientes, 42 tuvieron elevación de PCR y 25 no tuvieron elevación de PCR. De las 42 pacientes que elevaron PCR, 34 no desarrollaron preeclampsia (80%) y 8 si desarrollaron preeclampsia (20%). De las 25 que no elevaron PCR, 88% no presentó preeclampsia y 12% si desarrollo preeclampsia, porcentajes similares en ambos grupos.

De las 67 pacientes evaluadas, 38 tuvieron elevación del fibrinógeno. De ellas, 32 no presentaron preeclampsia y 6 si desarrollaron preeclampsia, lo cual equivale a 84% y 16% respectivamente. Se encontró que 29 pacientes no tuvieron elevación del fibrinógeno, y de ellas 82% no presentó preeclampsia y 18% si desarrolló preeclampsia, también porcentajes similares en ambos grupos.

De las 67 pacientes estudiadas, se encontró un pequeño grupo de 25 mujeres que habían mostrado elevación de ambos biomarcadores de la semana 20 a la semana 28 de gestación. De ellas, 20 no resultaron con preeclampsia y 5 si desarrollaron preeclampsia. Las pacientes que no desarrollaron preeclampsia tuvieron un aumento de PCR de 1.01 (de 1.25 mg/L a 2.26 mg/L), comparado con las pacientes que si desarrollaron preeclampsia aumentaron en 2.05 su nivel de PCR (de 0.85 mg/L a 2.9 mg/L). Por lo que se demuestra que las pacientes que desarrollaron preeclampsia tuvieron una elevación de más del doble en el nivel de PCR en ese periodo de 8 semanas. De estas 20 mujeres que no desarrollaron preeclampsia, hubo un aumento de fibrinógeno de 127 (de 330 mg/dL a 457 mg/dL), mientras que las pacientes que sí tuvieron preeclampsia presentaron un aumento de fibrinógeno de 225 (de 345 mg/dL a 565 mg/dL). Nuevamente se demuestra que las pacientes que desarrollaron preeclampsia tuvieron una elevación de casi el doble en el nivel de fibrinógeno con respecto a las pacientes que no presentaron preeclampsia.

Se realizó el cálculo de riesgo relativo para el desarrollo de preeclampsia en el contexto de elevación de Proteína C Reactiva durante el embarazo de la semana 20 a la 28, siendo el resultado 1.58, lo que indica que las pacientes que elevan la PCR durante este periodo tienen más de riesgo de desarrollar preeclampsia que las pacientes que no elevan PCR.

El riesgo relativo para el desarrollo de preeclampsia en pacientes que presentan elevación de fibrinógeno de la semana 20 a la semana 28 del embarazo es de 0.92, estadísticamente significa que la elevación del fibrinógeno no indica riesgo de desarrollar o no preeclampsia.

El riesgo relativo de desarrollar preeclampsia cuando se elevan ambos biomarcadores es de 1.42, lo cual indica que aun elevando tanto PCR como fibrinógeno en el segundo trimestre el

riesgo de desarrollar preeclampsia es únicamente 42% más que aquellas pacientes que no elevan los biomarcadores.

Algunos de los datos aquí presentados difieren de la literatura encontrada. Tjoa et al ha encontrado que los niveles de PCR se elevan desde el primer trimestre en mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia, lo cual no se comprobó para el segundo trimestre según este estudio. Qui encontró que el riesgo de desarrollar preeclampsia es de 2.5 veces más cuando se eleva PCR tempranamente en el embarazo. El riesgo relativo encontrado en este estudio es de apenas 1.58. El estudio de Teran en Ecuador mostro que las mujeres preeclámpticas tienen una elevación de la PCR mayor que las embarazadas sanas (4.11 vs 2.49), mientras que los datos encontrados aquí muestran una elevación de poca magnitud (2.09 vs 1.81). El estudio realizado en México por Rios encontró que de los biomarcadores estudiados, la Proteína C Reactiva fue el más útil para la predicción de preeclampsia que los demás, lo cual es similiar a este estudio, ya que se encontró que fue más útil la medición de PCR que la medición de Fibrinógeno (RR de 1.58 vs 0.92).

Se encontró que la sensibilidad del aumento de la Proteína C Reactiva en el segundo trimestre es de 72%, pero la especificidad es de apenas 39%. El valor predictivo positivo es de 19% para PCR, 16% para fibrinógeno, y aun combinando ambos biomarcadores es de apenas 20%. La sensibilidad del aumento del fibrinógeno durante el segundo trimestre para detectar el riesgo de desarrollar preeclampsia es de 54%, lo cual indica que no es un biomarcador apto para utilizarse con este propósito. El Valor Predictivo Negativo de la Proteína C Reactiva es de 88% y del fibrinógeno de 83%.

Barton ha encontrado en su estudio que un marcador físico, como el doppler anormal de las arterias uterinas durante el II trimestre para detectar preeclampsia, tiene un riesgo relativo de 6, pero una sensibilidad de 20 -60% y un valor predictivo positivo de 6-40%. Thilanganathan combinó el uso del índice de resistencia de arterias uterinas con valores plasmáticos de cistatina C y PCR y encontró que la sensibilidad es de 69.2%, pero el valor predictivo positivo es de 15%.

El estudio de Ustun en el 2005 encontró niveles más altos de fibrinógeno en mujeres con preeclampsia que mujeres sanas (480 comparado con 370). En este estudio se encontró de la misma manera niveles más altos de fibrinógeno en mujeres con preeclampsia que en embarazadas sanas (465 comparado con 399), pero esto no ayudó a que fuera útil para la predicción de preeclampsia. Algunos estudios como el de Deveci en el 2009 han encontrado utilidad en correlacionar el grado de elevación de PCR con el grado de elevación de presión arterial, por lo que habría que investigar si en nuestro medio tiene mayor utilidad la medición de biomarcadores tempranamente para el desarrollo de preeclampsia severa específicamente.

Una evaluación realizada por la Organización Mundial de la Salud por Conde-Agudelo encontró que hasta el momento no existe ninguna prueba de tamizaje clínicamente útil para predecir preeclampsia en población de alto o bajo riesgo. La medición y análisis por separado o en

conjunto de fibrinógeno y Proteína C Reactiva, no ayuda en la predicción de preeclampsia, según lo encontrado en este estudio, por lo cual no se recomienda su medición de rutina para este propósito a las mujeres embarazadas durante su control prenatal.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La medición y análisis por separado o en conjunto de Fibrinógeno y Proteína C Reactiva en el segundo trimestre, no contribuye a la predicción de preeclampsia, por lo cual no se recomienda su medición de rutina para este propósito a las mujeres embarazadas durante su control prenatal.
- 6.1.2 Se encontró que tanto en pacientes que desarrollan preeclampsia como en las embarazadas sanas existe una elevación de Proteína C Reactiva y de Fibrinógeno de la semana 20 a la semana 28 de gestación. La sensibilidad y especificidad de Proteína C Reactiva es de 72% y 39%, su valor predictivo positivo es de 19% y su valor predictivo negativo es de 88%.
- 6.1.3 Se encontró que de las pacientes que muestran elevación de Proteína C Reactiva y Fibrinógeno de la semana 20 a la semana 28 de gestación, no todas llegan a desarrollar preeclampsia en la culminación del embarazo. El valor predictivo positivo del Fibrinógeno es de 16% y su valor predictivo negativo es de 83%. La sensibilidad y especificidad del Fibrinógeno es de 54% y 42%.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 A los médicos gineco-obstetras, brindar atención prenatal a las pacientes embarazadas enfocada a la detección temprana de la preeclampsia con el propósito de iniciar tratamiento y seguimiento oportuno de tan importante patología.
- 6.2.2 A los médicos investigadores, realizar un seguimiento de este estudio a nivel multicentrico, aumentando el número de pacientes estudiadas para darle mayor validez a los datos obtenidos.
- 6.2.3 A los médicos investigadores, continuar con la evaluación de la utilidad de otros marcadores con el fin de identificar precozmente el riesgo para desarrollar preeclampsia y prevenir el impacto social que esta conlleva.
- 6.2.4 A los médicos investigadores, evaluar la utilidad de los biomarcadores para la detección de las formas más graves de la preeclampsia, como la de aparición precoz antes de las 34 semanas de embarazo y la preeclampsia severa.
- 6.2.5 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, proveer a los servicios de los Hospitales Nacionales los insumos suficientes para garantizar la realización de estudios y exámenes de laboratorio necesarios para la atención de las pacientes en todo momento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* [revista en línea] 2003;102(1):181–92. [accesado 24 may 2010] Disponible en http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2003/07000/Diagnosis_and_Management_of_Gestational.33.aspx
- 2) Roberts J, Cooper D. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* [revista en línea] 2001;357:53-56. [accesado 24 may 2010] Disponible en www.thelancet.com
- 3) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* [revista en línea] 2005;365:785-799. [accesado 21 may 2010] Disponible en www.thelancet.com
- 4) Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with preeclampsia. *Intl J Gynecol Obstet* [revista en línea] 2001; (75): 243-249. [accesado 18 apr 2010] Disponible en www.elsevier.com/locate/ijgo
- 5) Belo L, Santos A, Caslake M, Cononey J, Pereira L, Quintanilha A et al. Neutrophil Activation and C-Reactive Protein Concentration in Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* [revista en línea] 2003; 22(2): 129-141. [accesado 11 may 2010] Disponible en www.informahealthcare.com
- 6) Barton J, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* [revista en línea] 2008; 112(2) : 359-372. [accesado 24 jul 2010] Disponible en http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2008/08000/Prediction_and_Prevention_of_Recurrent.26.aspx
- 7) Espinoza J, Romero R, Kae J, Gomez R, Kusanovic J, Goncalves L et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* [revista en línea] Apr 2007; 326.e1-326.e13. [accesado 15 jul 2010] Disponible en: www.ajog.org
- 8) Yu C, Smith G, Papageorghiou A, Cacho A, Nicolaides K. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* [revista en línea] 2005; 193: 429-36. [accesado 15 jun 2010] Disponible en www.ajog.org
- 9) Thilaganathan B, Wormald B, Zanardi C, Sheldon J, Ralph E, Papageorghiou A. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* [revista en línea] 2010; 115(6) : 1233-1238. [accesado 15 jun 2010] Disponible en http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2010/06000/Early_Pregnancy_Multiple_Serum_Markers_and.20.aspx
- 10) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization Systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* [revista en línea] 2004; 104(6) : 1367-1388. [accesado 15 ago 2010] Disponible en http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2004/12000/World_Health_Organization_Systematic_Review_of.28.aspx

- 11) Tajran D. Can C-Reactive protein function as a surrogate marker of preeclampsia?. *Obstet Gynecol* [revista en línea] 2002; 14s. [accesado 15 mar 2010] Disponible en <http://journals.lww.com/greenjournal/pages/default.aspx>
- 12) Sersam L. Inflammatory markers in preeclampsia and related conditions. *Int J Gynecol Obstet* [revista en línea] 2008; 69-70. [accesado 15 mar 2010] Disponible en www.elsevier.com/locate/ijgo
- 13) Ustun Y, Engin Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [revista en línea] 2005; 121: 154-158. [accesado 08 ag 2010] Disponible en www.elsevier.com/locate/ejogrb
- 14) Tjoa M, Vugt J, Go A, Blankenstein M, Oudejans C, Wijk I. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immun* [revista en línea] 2003; (59): 29-37. [accesado 15 jul 2010] Disponible en www.elsevier.com/locate/jreprimm
- 15) Bahar F, Balat O, Dikensoy E, Kalayci H, Ibar Y. CA-125 and CRP are Elevated in Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* [revista en línea] 2009; (28): 201-211. [accesado 12 jun 2010] Disponible en www.informahealthcare.com
- 16) Deveci K, Sogut E, Evliyaoglu O, Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in preeclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35 (1): 94-98. [accesado 15 mar 2010] Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1447-0756.2008.00835.x/abstract>
- 17) Kushner I, Rzewnocki D, Samlos D. What does minor elevation of C-reactive protein signify?. *Am J Med* [revista en línea] 2006; 119(2): 166.e17-166.e28. [accesado 15 apr 2010] Disponible en [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(05\)00563-2/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(05)00563-2/abstract)
- 18) Picklesimer A, Jared H, Moss K, Offenbacher S, Beck J, Boggess K. Racial differences in C-reactive protein levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [revista en línea] 2008; 199:523.e1-523.e6. [accesado 15 mar 2010] Disponible en www.ajog.org
- 19) Teran E, Escudero C, Calle A. C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. *Intl J Gynecol Obstet* [revista en línea] 2005; 89: 299-300. [accesado 09 mar 2010] Disponible en www.elsevier.com/locate/ijgo
- 20) Hwang H, Kwon J, Kim M, Park Y, Kim Y. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and preeclampsia. *Intl J Gynecol Obstet* [revista en línea] 2007; 98: 105-109. [accesado 25 mar 2010] Disponible en www.elsevier.com/locate/ijgo
- 21) Qiu C, Luthy D, Chang C, Walsh S, Leisenring W, Williams M. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hyper* 2004; 17(2): 154-160. [accesado 18 mar 2010] Disponible en <http://www.nature.com/ajh/index.html>
- 22) Ertas I, Kahyaoglu S, Yilmaz B, Ozel M, Sut N, Guven M et al. Association of maternal serum high sensitive C-reactive protein level with body mass index and sensitivity of preeclampsia at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 1-8. [accesado 11 jun 2010] Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1447-0756.2010.01279.x/abstract>

- 23) Rios T. Correlación entre niveles de interleucina & y reactantes de fase aguda con la severidad de la preeclampsia. *Calimed* 2002; 8(1):14.
- 24) Van Rijn B, Scholtens L, Bots M, Franx A, Bruinse H. C-reactive protein and fibrinogen levels at >6 months after early-onset preeclampsia are associated with recurrence risk in a subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [revista en línea] 2008; abstract 738. [accesado 11 ago 2010] Disponible en www.ajog.org
- 25) Laasanen J, Hiltunen M, Punnonen K, Mannermaa A, Heinonen S. Fibrinogen and Factor VII promoter polymorphisms in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* [revista en línea] 2002; 100(2) : 317-20. [accesado 11 ago 2010] Disponible en http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2002/08000/Fibrinogen_and_Factor_VII_Promoter_Polymorphisms.19.aspx

VIII. ANEXOS

PERMISO DE LA AUTORA PARA COPIAR EL TRABAJO

La autora concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada **“IDENTIFICACIÓN DE RIESGO PARA DESARROLLAR PREECLAMPSIA CON EL USO DE LOS BIOMARCADORES PROTEÍNA C REACTIVA Y FIBRINÓGENO”** para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.